

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 45 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иксабепилон.

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 15 мг иксабепилона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон с растворителем содержит этанол и макрогола глицерилрицинолеат (см. раздел 4.4).

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 45 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 45 мг иксабепилона.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон с растворителем содержит этанол и макрогола глицерилрицинолеат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 15 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизат

Спрессованная масса или фрагменты массы от белого до почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета с запахом этанола.

Иксабепилон-АМЕДАРТ, 45 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизат

Спрессованная масса или фрагменты массы от белого до почти белого цвета.

Растворитель

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета с запахом этанола.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Иксабепилон-АМЕДАРТ показан к применению взрослым для лечения, местно-распространенного или метастазирующего рака молочной железы при неэффективности предшествующей терапии:

- в комбинации с капецитабином при неэффективности предшествующей терапии таксанами и антрациклинами, при резистентности к таксанам или при отсутствии показаний к дальнейшей терапии антрациклинами;
- в виде монотерапии при неэффективности ранее проводимой терапии таксанами, капецитабином и антрациклинами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Чтобы минимизировать риск развития реакций гиперчувствительности, всем пациентам приблизительно за 1 час до инфузии препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ следует провести адекватную премедикацию с использованием:

- блокатора H_1 - гистаминовых рецепторов (например, дифенгидрамин 50 мг внутрь или его эквивалент) и
- блокатора H_2 - гистаминовых рецепторов (например, ранитидин 150–300 мг внутрь или 50 мг внутривенно, или его эквивалент).

При наличии в анамнезе повышенной чувствительности к иксабепилону дополнительно к премедикации блокаторами H_1 - и H_2 - гистаминовых рецепторов требуется премедикация глюкокортикостероидами (например, дексаметазон 20 мг внутривенно за 30 мин до инфузии препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ или внутрь за 60 минут до инфузии препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ, при его сочетании с капецитабином, составляет 40 мг/м^2 внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели; капецитабин принимают по 1000 мг/м^2 2 раза в день (через 30 мин после еды) в течение 2 недель, с последующим 7-дневным перерывом.

При монотерапии рекомендуемая доза препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ составляет 40 мг/м² внутривенно, в виде 3-х часовой инфузии каждые 3 недели.

Дозу препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ при площади поверхности тела, превышающей 2,2 м², рассчитывают исходя из площади поверхности тела 2,2 м².

Рекомендации по корректировке дозы препарата

Для оценки возможных токсических реакций периодически следует проводить обследование пациентов и лабораторные исследования, в том числе развернутый клинический анализ крови и определение показателей функции печени. При выявлении значимых токсических реакций лечение следует отложить до их уменьшения или купирования. Коррекцию дозы следует проводить в начале каждого курса лечения по негематологическим признакам токсичности или по количеству форменных элементов крови (см. Таблицу 1). Новый курс лечения следует начинать при абсолютном количестве нейтрофилов не ниже 1 500 клеток/мкл, количестве тромбоцитов не ниже 100 000 клеток/мкл, при этом негематологические признаки токсичности должны уменьшиться. Если токсические реакции после начального снижения дозы рецидивируют, рекомендуется снизить дозу еще на 20 %.

Таблица 1. Коррекция дозы препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ при токсических реакциях

Вид токсических реакций	Предлагаемая коррекция дозы
Негематологические	
Нейропатия 2 степени (умеренная) продолжительностью ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью менее 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Нейропатия 3 степени (тяжелая) продолжительностью ≥ 7 дней, или инвалидизирующая нейропатия	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 3 степени (тяжелая), помимо нейропатии	Снизить дозу на 20 %
Преходящие артралгия/миалгия и утомляемость 3 степени	Изменения дозы не требуется
Ладонно-подошвенная эритродизэстезия 3 степени	Прекратить терапию
Любая токсическая реакция 4 степени (инвалидизирующая)	Прекратить терапию
Гематологические	
Нейтропения < 500 клеток/мкл в течении ≥ 7 дней	Снизить дозу на 20 %
Фебрильная нейтропения	Снизить дозу на 20 %
Количество тромбоцитов $< 25\ 000$ /мкл или количество тромбоцитов $< 50\ 000$ /мкл с кровотечением	Снизить дозу на 20 %

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы при снижении функции почек не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При признаках поражения печени риск развития токсических реакций повышается. Дозу при первом курсе лечения следует скорректировать в соответствии со степенью нарушения функции печени (Таблицы 2 и 3). Следует соблюдать осторожность при активности сывороточных АСТ или АЛТ, в 5 раз превышающей верхнюю границу нормы (ВГН), поскольку данных касательно терапии у таких пациентов недостаточно.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ при его сочетании с капецитабином на фоне нарушения функции печени

Показатели	Рекомендуемая доза ^а препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ (мг/м ²)
Сывороточная концентрация билирубина ^б $\leq 1 \times$ ВГН и • Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВГН	40
Сывороточная концентрация билирубина ^б $> 1 \times$ ВГН и • Сывороточные АСТ и АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН	Противопоказано
^а Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости. ^б За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.	

Таблица 3. Рекомендуемые дозы препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ при монотерапии на фоне нарушения функции печени

Активность трансаминаз		Сывороточная концентрация билирубина ^б	Иксабепилон-АМЕДАРТ (мг/м ²) ^а
Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВГН	и	$\leq 1 \times$ ВГН	40
Сывороточные АСТ и АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН – $\leq 10 \times$ ВГН	и	$\leq 1,5 \times$ ВГН	32
Сывороточные АСТ и АЛТ $\leq 10 \times$ ВГН	и	$> 1,5 \times$ ВГН – $\leq 3 \times$ ВГН	20–30
Сывороточные АСТ и АЛТ $> 10 \times$ ВГН	и/или	$> 3 \times$ ВГН	Применение не рекомендуется
^а Рекомендации по дозам предназначены для первого курса лечения; дальнейшее снижение дозы при последующих курсах следует проводить в зависимости от индивидуальной переносимости.			

^b За исключением пациентов, у которых сывороточная концентрация общего билирубина повышена при болезни Жильбера.

Пациенты пожилого возраста

Клинически значимых отличий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено. Изменение дозы препарата при назначении пожилым пациентам не требуется.

Одновременно проводимая терапия

Для пациентов, одновременно получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, нефазодон, саквинавир, ритонавир, ампренавир, индинавир, нелфинавир, делавирдин, вориконазол), начальная доза иксабепилона составляет 20 мг/м².

Дети

Безопасность и эффективность препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют (см. раздел 5.2).

Способ применения

Раствор для инфузии должен вводиться в течение 3 часов; введение препарата должно быть завершено не позднее чем через 6 часов после приготовления инфузионного раствора.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к иксабепилону, выраженная (3–4 степень согласно общепринятым критериям токсичности (CTCAE)) гиперчувствительность в анамнезе к макрогола глицерилрицинолеату или его производным (например, полиоксиэтилированное касторовое масло), или другим препаратам, содержащим макрогола глицерилрицинолеат или его производные, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Абсолютное число нейтрофилов менее 1 500 клеток/мкл или тромбоцитов менее 100 000 клеток/мкл;
- В комбинации с капецитабином: при активности сывороточных аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), превышающей верхнюю границу нормы в 2,5 раза или при сывороточной концентрации билирубина, превышающей верхнюю границу нормы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лечение препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Пациентам с гиперчувствительностью в анамнезе к Кремофору EL или другим препаратам, содержащим Кремофор EL или его производные (например, полиоксиэтилированное касторовое масло), противопоказано лечение препаратом иксабепилон. Всем пациентам до инфузии препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ следует провести премедикацию блокаторами H₁- и H₂ - гистаминовых рецепторов и проводить наблюдение для выявления реакций гиперчувствительности (например, гиперемии, высыпаний, одышки, бронхоспазма, снижения артериального давления). В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности, например, требующих лечения, вливание препарата следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию (например, эпинефрином, глюкокортикостероидами). Из 1323 пациентов, пролеченных иксабепилоном в рамках клинических исследований только у 9 (1 %) развилась тяжелая реакция гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию). Трех из 9 пациентов было возобновлено лечение иксабепилоном. При развитии реакций гиперчувствительности в рамках одного цикла при последующих циклах следует провести премедикацию, помимо блокаторов H₁- и H₂ - гистаминовых рецепторов, глюкокортикостероидами, и рассмотреть возможность увеличения времени инфузии.

Миелосупрессия

Миелосупрессия зависит от дозы и в первую очередь проявляется в виде нейтропении. В клинических исследованиях нейтропения 4 степени (< 500 клеток/мм³) наблюдалась у 36 % пациентов, получавших лечение иксабепилоном в комбинации с капецитабином, и у 23 % пациентов, получавших монотерапию иксабепилоном.

Фебрильная нейтропения и нейтропения с инфекцией сообщались у 5 % и 6 % пациентов, получавших лечение иксабепилоном в комбинации с капецитабином, соответственно и у 3 % и 5 % пациентов, получавших монотерапию иксабепилоном, соответственно. Смерть, связанная с нейтропенией, наступила у 1,9 % из 414 пациентов с нормальной функцией печени или умеренным ее нарушением, получавших лечение иксабепилоном в комбинации с капецитабином. Смерть, связанная с нейтропенией, наступила у 0,4 % из 240 пациентов, получавших монотерапию иксабепилоном. Препарат нельзя вводить пациентам с уровнем нейтрофилов $< 1\,500$ клеток/мм³. Для контроля миелосупрессии всем пациентам, получающим препарат Иксабепилон-АМЕДАРТ, рекомендуется проводить частый подсчет количества клеток в периферической крови. Пациентам с тяжелой нейтропенией или тромбоцитопенией в анамнезе следует уменьшить их дозу.

Периферическая нейропатия

Нейропатия, главным образом периферическая сенсорная нейропатия, развивается часто, и обычно бывает легкой и умеренной. При лечении препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ

следует проводить наблюдение за развитием симптомов нейропатии, такими, как ощущения жжения, гиперестезия, гипестезия, парестезия, дискомфорт, нейропатическая боль.

Нейропатия развивается на ранних этапах лечения препаратом иксабепилон. В 75 % случаев впервые возникала или усугублялась уже наблюдаемая периферическая нейропатия уже в течение первых 3 циклов терапии. При впервые возникшей или усугубляющейся периферической нейропатии может потребоваться снизить дозу, прервать курс лечения, либо отменить препарат. При сахарном диабете или уже имеющейся нейропатии риск развития тяжелой нейропатии повышен. При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Предшествующая терапия нейротоксичными химиотерапевтическими препаратами фактором риска не является.

Поражение печени

В исследованиях при раке молочной железы при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ или билирубина выше $1,5 \times \text{ВГН}$ токсичность иксабепилона в дозе 40 мг/м^2 в качестве монотерапии или в сочетании с капецитабином оказывалась более выраженной, чем при активности сывороточных АСТ или АЛТ $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ или билирубина $\leq 1,5 \text{ ВГН}$. При монотерапии чаще развивались нейтропения 4 степени, фебрильная нейтропения, другие серьезные нежелательные явления (тромбоцитопения, запор, желудочно-кишечные боли, нарушение опорожнения желудка, стоматит, гипертермия, гипербилирубинемия, обморок). При комбинированной терапии с капецитабином общая частота развития нежелательных явлений 3–4 степени (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, нейтропения, остановка дыхания и сердечной деятельности, абдоминальные боли, диарея, тошнота, эзофагит, рвота, астения, усталость, воспаление слизистых оболочек, инфекции, вызванные нейтропенией, пневмония, инфекции дыхательных путей, сепсис, септический шок, дегидратация, анорексия, гиповолемия, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, нарушение функции дыхательной системы), фебрильной нейтропении, серьезных нежелательных явлений (нарушение функции костного мозга, стенокардия, трепетание предсердий, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, желудочковая дисфункция, колит, запор, диспепсия, гастрит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, стоматит, боли в груди, озноб, боли в груди не сердечно-сосудистого происхождения, гипертермия, острое нарушение функции печени, гиперчувствительность, реакции гиперчувствительности IV типа, бактериальные инфекции, цистит, инфекционный энтероколит, инфекции, ларингит, затруднение доступа к сосудам при внутривенном

введении, снижение количества гранулоцитов, гемоглобина, нейтрофилов, эритроцитов, лейкоцитов в крови, гипокалиемия, гипонатриемия, боли в костях, мышечные спазмы, костно-мышечная боль в груди, миалгия, тризм, нарушение координации, гипестезия, летаргия, невралгия, периферическая нейропатия, парестезия, периферическая сенсорная нейропатия, обморок, спутанность сознания, острый отек легких, дисфония. диспноэ, фаринголарингеальные боли, многоформная эритема, ладонно-подошвенная эритродизэстезия. сыпь, снижение артериального давления, гиповолемический шок, тромбоз, васкулит) и случаев смерти, связанных с токсичностью иксабепилона, увеличивалась.

Препарат Иксабепилон-АМЕДАРТ в сочетании с капецитабином не следует назначать при активности сывороточных АСТ или АЛТ выше $2,5 \times \text{ВГН}$ или сывороточной концентрации билирубина выше $1 \times \text{ВГН}$, поскольку при этом увеличиваются риск развития токсических реакций и смертность, связанная с нейтропенией. Следует с осторожностью назначать препарат Иксабепилон-АМЕДАРТ в качестве монотерапии при нарушениях функции печени, и снижать дозу согласно рекомендациям.

Нарушения функции сердца

Частота развития нарушений функции сердца (например, ишемии миокарда и дисфункции желудочков) при совместном приеме иксабепилона и капецитабина была выше (1,9 %), по сравнению с монотерапией капецитабином (0,3 %). Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ у пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. При развитии ишемии миокарда или нарушении функции сердца следует прервать курс лечения препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ или отменить препарат.

Пожилые пациенты

Эффективность и безопасность иксабепилона при монотерапии у пациентов старше 65 лет и у более молодых людей одинаковы.

Необходимая эффективность достигалась как у молодых, так и у пожилых пациентов, использовавших иксабепилон совместно с капецитабином, однако вероятность развития неблагоприятных побочных реакций 3–4 степени у пожилых пациентов была выше. В связи с этим при комбинированной терапии следует тщательно следить за развитием побочных реакций у пожилых пациентов.

Дети

Терапевтическая эффективность иксабепилона у пациентов младше 18 лет не установлена. Профиль безопасности иксабепилона изучался в исследованиях I и II фазы и соответствует таковому у взрослых пациентов.

Вспомогательные вещества

Раствор для инфузий препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ содержит 1,55 об. % этанола (алкоголя), то есть до 1240 мг на дозу, что равно 31 мл пива, 12,92 мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

Содержание алкоголя в препарате может изменять действие других лекарственных препаратов.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Капецитабин

У онкологических больных, получавших иксабепилон в сочетании с капецитабином, значения $C_{\max}$ и AUC иксабепилона снижались на 19 % и 6 %, капецитабина – на 27 % и 5 %, фторурацила – увеличивались на 1 % и 14 %, соответственно, по сравнению с назначением иксабепилона или капецитабина по отдельности. Это влияние не признано клинически значимым.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иксабепилона в плазме крови

Ингибиторы изофермента P450 (CYP) 3A4, могут замедлять метаболизм иксабепилона и повышать его концентрацию в плазме. При назначении препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, ампренавиром, индинавиром, нелфинавиром, делавирдином, вориконазолом) его дозу следует снижать.

Грейпфрутовый сок также может повышать концентрацию иксабепилона в плазме и следует его избегать. Фармакокинетические исследования показали, что при необходимости назначения иксабепилона с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, дозу иксабепилона следует снизить до 20 мг/м², что позволит поддержать показатели AUC иксабепилона в границы, наблюдаемые при назначении иксабепилона без сопутствующей терапии ингибиторами CYP3A4.

Влияние слабых или умеренных ингибиторов (например, эритромицина, флуконазола, верапамила) на системную концентрацию иксабепилона не изучалось. Поэтому следует соблюдать осторожность при совместном приеме этих препаратов и препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ, а также по возможности назначать альтернативные препараты, не являющиеся ингибиторами изофермента CYP3A4.

При совместной терапии ингибиторами изофермента CYP3A4 и препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ следует более тщательно контролировать развитие острых токсических реакций (например, регулярный контроль формулы крови в промежутках между курсами лечения).

Препараты, которые могут снижать концентрацию иксабепилона в плазме

Препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифабутин, рифампицин, фенобарбитал, препараты зверобоя продырявленного) могут ускорять метаболизм иксабепилона и, тем самым, снижать его концентрацию в плазме крови до субтерапевтических значений. Следовательно, необходимо рассмотреть возможность назначения одновременно с иксабепилоном препаратов, слабо индуцирующих этот изофермент.

По результатам исследования лекарственного взаимодействия иксабепилона и рифампицина можно предложить следующие рекомендации для назначения иксабепилона пациентам, которым также необходима сопутствующая терапия препаратами, обладающими мощным потенциалом индукции CYP3A4: доза иксабепилона может быть поэтапно увеличена с 40 мг/м² до 60 мг/м² в зависимости от переносимости препарата. В случае увеличения дозы до 60 мг/м² длительность внутривенной инфузии также следует увеличить до 4 часов. Введение иксабепилона в дозе 60 мг/м² в течение 4 часов позволит поддерживать показатели AUC иксабепилона в границы, наблюдаемые при назначении иксабепилона без сопутствующей терапии индукторами CYP3A4. Однако, клинических данных по применению увеличенной дозы иксабепилона в сочетании с препаратами, обладающими мощным потенциалом индукции CYP3A4, по указанной рекомендации нет. Пациенты, которым доза иксабепилона увеличена до > 40 мг/м², требуют более тщательного наблюдения с целью выявления признаков токсичности препарата. При отмене сопутствующей терапии индукторами CYP3A4, доза иксабепилона должна быть снижена до стандартной дозы.

Влияние иксабепилона на другие препараты

Иксабепилон в концентрациях, применяемых в клинической практике, не подавляет изоферменты цитохрома P450, поэтому его влияния на концентрацию других лекарственных средств в плазме не ожидается.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по адекватным и хорошо контролируемым исследованиям иксабепилона у беременных женщин отсутствуют. Согласно результатам доклинических исследований, у животных, препарат обладает эмбриотоксическим действием. При применении препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ женщинам следует рекомендовать отказаться от зачатия. Если это лекарство используют во время беременности, или если беременность наступила в период лечения препаратом Иксабепилон-АМЕДАРТ, то пациентка должна быть извещена о потенциальном вреде для плода.

Лактация

Неизвестно, проникает ли иксабепилон в грудное молоко. На основании оценки соотношения пользы/риска для организма пациентки, лечащий врач должен принять решение либо о прекращении терапии, либо о прекращении грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Специальных исследований, изучающих влияние иксабепилона на возможность управлять автотранспортом и работать с механизмами, не проводилось.

Учитывая содержание этанола в растворителе, прилагаемом к препарату Иксабепилон-АМЕДАРТ, а также возможность возникновения побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, которые могут повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, следует отказаться от управления автомобилем и другими механизмами во время лечения препаратом.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (у более 20 % пациентов) нежелательными явлениями при монотерапии иксабепилоном были: периферическая сенсорная нейропатия, утомляемость/астения, миалгия/артралгия, алоpecia, тошнота, рвота, стоматит/мукозит, диарея, скелетно-мышечные боли.

У более 20 % пациентов, получавших комбинированную терапию, дополнительно развивались следующие реакции: ладонно-подошвенная эритродизестезия, анорексия, боли в животе, поражения ногтей, запор.

Лекарственно индуцированные нарушения системы крови наблюдались у 40 % пациентов и включали нейтропению, лейкопению, анемию и тромбоцитопению.

Табличное резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/10$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/1\ 0000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития
Инфекции и инвазии	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Сепсис	Нечасто

	Инфекции на фоне нейтропении	Нечасто
	Пневмония	Нечасто
	Инфекции мочевыводящих путей	Нечасто
	Инфекции	Нечасто
	Инфекции нижних дыхательных путей	Редко
	Энтероколит	Редко
	Бактериальная инфекция	Редко
	Ларингит	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения	Очень часто
	Тромбоцитопения	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто
	Фебрильная нейтропения	Часто
	Коагулопатия	Редко
	Лимфопения	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Очень часто
	Дегидратация	Часто
	Гипонатриемия	Нечасто
	Метаболический ацидоз	Нечасто
	Гипокалиемия	Редко
	Гиповолемия	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто
	Головные боли	Очень часто
	Периферическая двигательная нейропатия	Часто
	Головокружение	Часто
	Изменение вкуса	Часто
	Бессонница	Часто
	Обморок	Нечасто
	Когнитивные нарушения	Нечасто
	Геморрагический инсульт	Редко
	Нарушения координации движений	Редко
	Сонливость	Редко
	Синкопальные состояния	Неизвестно
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда	Нечасто
	Дисфункция желудочков	Нечасто
	Наджелудочковая аритмия	Нечасто
	Ишемия миокарда	Редко
	Стенокардия	Редко
	Кардиомиопатия	Редко

	Мерцательная аритмия	Редко
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» с ощущением жара	Часто
	Тромбоз	Нечасто
	Снижение артериального давления	
	Гиповолемический шок	Редко
	Тромбоэмболия легочной артерии	Редко
	Кровотечение	Редко
	Васкулит	Редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Тромбоз	Частота неизвестна
	Одышка	Часто
	Кашель	Часто
	Дыхательная недостаточность	Нечасто
	Пневмонит	Нечасто
	Гипоксия	Нечасто
	Острый отек легких	Редко
	Дисфония	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в области гортани и глотки	Редко
	Стоматит/мукозит	Очень часто
	Диарея	Очень часто
	Рвота	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Абдоминальные боли	Очень часто
	Тошнота	Очень часто
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Часто
	Кишечная непроходимость	Нечасто
	Колит	Нечасто
	Нарушение эвакуации содержимого желудка	Нечасто
	Эзофагит	Нечасто
	Желудочно-кишечное кровотечение	Редко
	Дисфагия	Редко
	Гастрит	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Острая печеночная недостаточность	Редко
	Желтуха	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Очень часто
	Синдром эритродизэстезии пальцев рук и ног	Часто
	Кожные высыпания	Часто
	Гиперпигментация кожи	Часто
	Зуд	Часто
	Шелушение кожи	Часто
	Поражение ногтей	Часто

	Мультиформная эритема	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миалгия/артралгия	Очень часто
	Боли скелетных мышц	Очень часто
	Мышечная слабость	Нечасто
	Мышечные спазмы	Редко
	Тризм	Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Редко
	Нефролитиаз	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость/астения	Очень часто
	Лихорадка	Часто
	Отек	Часто
	Боли в области грудины	Часто
	Боли	Часто
	Слезотечение	Часто
	Озноб	Редко
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела	Часто
	Повышение активности трансаминаз	Нечасто
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Редко
	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке	Редко

Пострегистрационный опыт применения

Частота неизвестна: местная воспалительная реакция в ранее облученной зоне.

Описание отдельных нежелательных реакций

Влияние иксабепилона на QT/QTc интервал

Как часть неконтролируемого открытого исследования однократной дозы у пациентов с раком на поздних стадиях была проведена оценка потенциала иксабепилона удлинять интервал QT. Четырнадцать пациентов получали однократную дозу иксабепилона 40 мг/м² внутривенно в течение 3 часов и в течение 24 часов собирали серийные ЭКГ. Максимальное среднее $\Delta QTcF$ наблюдалось через 1 час после окончания инфузии и составляло 8 мсек (верхний 95 % ДИ: 12 мс). После введения иксабепилона ни один из пациентов не имел интервал $QTcF > 450$ мс или $\Delta QTcF > 30$ мс. Однако из-за ограничений, накладываемых дизайном исследования, небольшое увеличение интервала QTc при использовании иксабепилона исключить нельзя.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Росздравнадзор

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Описаны единичные случаи передозировки иксабепилоном. Наблюдаемые при этом побочные реакции включали периферическую нейропатию, усталость, костно-мышечные боли/миалгию и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, анорексия, диарея, абдоминальные боли, стоматит).

Лечение

Антидота при передозировке препаратом нет. Лечение при передозировке должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с клиническими проявлениями и в тщательном наблюдении за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; другие цитотоксические антибиотики.

Код АТХ: L01DC04

Механизм действия

Иксабепилон является представителем нового класса противоопухолевых препаратов – эпотилонов и их аналогов. Природные эпотилоны выделены из миксобактерии *Sorangium cellulosum*. Эпотилоны обладают способностью стабилизировать динамику микротрубочек, что приводит к блокаде митоза опухолевых клеток, и, в конечном счете, к их апоптозу и гибели. Механизм связывания природных эпотилонов и их аналогов с тубулином отличается от такового у других веществ, стабилизирующих микротрубочки. Иксабепилон – полусинтетический аналог эпотилона В, 16-членного поликетидного макролида, в

котором лактон заменен на химически модифицированный лактам, что позволило повысить его стабильность, степень связывания с белками и противоопухолевое действие.

Иксабепилон обладает низкой чувствительностью ко многим факторам опухолевой устойчивости, в том числе к таким переносчикам как протеин множественной лекарственной устойчивости (MRP-1) и Р-гликопротеин (Р-gr), участвующим в формировании врожденной и приобретенной устойчивости к действию противоопухолевых средств. Связываясь с тубулином, иксабепилон активно ингибирует динамику микротрубочек различных изоформ β -тубулина, в том числе β III-изоформ тубулина, избыточную экспрессию которого связывают с развитием устойчивости к таксанам.

В условиях *in vivo* иксабепилон активен на различных моделях опухоли человека, включая устойчивые к действию противоопухолевых средств типы опухоли, вызывающие избыточную экспрессию Р-gr, MRP-1, β III-изоформ тубулина, либо индуцируемыми мутациями тубулина. Иксабепилон проявляет активность на моделях опухолей, устойчивых к действию различных препаратов, в том числе таксанов, антрациклинов и алкалоидов барвинка. В сочетании с капецитабином в условиях *in vivo* наблюдается синергизм противоопухолевой активности обоих препаратов. Помимо непосредственного противоопухолевого действия, иксабепилон обладает антиангиогенным эффектом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При назначении иксабепилона в виде монотерапии в дозе 40 мг/м² значение $C_{\max}$ (максимальная концентрация иксабепилона в плазме) было 252 нг/мл (коэффициент вариации CV 56 %) и значение AUC (площадь под кривой «концентрация – время») – 2143 нг•ч/мл (CV 48 %). Обычно указанная величина $C_{\max}$ достигалась по окончании 3-часовой внутривенной инфузии. При внутривенном введении препарата в диапазоне доз от 15 до 57 мг/м² фармакокинетика иксабепилона является линейной.

Распределение

Объем распределения превышает 1 000 л, что свидетельствует об активной абсорбции и связывания иксабепилона тканями. *In vitro* связывание иксабепилона с белками сыворотки человека составляет 67–77 %; соотношение концентраций в крови/плазме составляет 0,65/0,85 в диапазоне концентраций в крови от 50 до 5 000 нг/мл.

Биотрансформация

Интенсивно метаболизируется в печени, *in vitro* – при помощи изофермента CYP3A4 с образованием более 30 метаболитов, выводящихся с мочой и калом. Исследования *in vitro* цитотоксичности метаболитов иксабепилона, образованных в микросомах печени человека,

показало, что они не обладали цитотоксической активностью против клеточных линий опухолей человека.

Элиминация

Период полувыведения иксабепилона при его введении в дозе 40 мг/м² в виде 3-часовой внутривенной инфузии составляет около 52 часов. Выводится преимущественно в виде метаболитов. Примерно 86 % введенной дозы выводится в течение 7 дней через кишечник (65 % дозы) и почками (21 % дозы), в том числе в неизмененном виде примерно 1,6 % и 5,6 % соответственно. При рекомендованном режиме дозирования (внутривенные инфузии каждые 3 недели) аккумуляции в плазме не ожидается.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Лица пожилого возраста

Различий фармакокинетических параметров у пациентов пожилого и молодого возраста не выявлено.

Почечная недостаточность

Контролируемых фармакокинетических исследований иксабепилона не проводилось у пациентов с почечной недостаточностью.

Фармакокинетика иксабепилона при его назначении в комбинации с капецитабином не оценивалась у пациентов с рассчитанным клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

Фармакокинетика иксабепилона в виде монотерапии не изучалась у пациентов с уровнем креатинина, 1,5 превышающем верхнюю границу нормы. В популяционном фармакокинетическом исследовании иксабепилона в режиме монотерапии у пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) изменений фармакокинетики иксабепилона не выявлено.

Печеночная недостаточность

Показатель площади под кривой концентрация – время увеличивался на 22 % у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы не более чем в 1–1,5 раза и у пациентов с повышенным уровнем АСТ и с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы менее чем в 1,5 раза, на 30 % у пациентов с сывороточной концентрацией билирубина, превышающей верхнюю границу нормы от 1,5 до 3 раз и на 81 % – при сывороточной концентрации билирубина, втрое превышающей верхнюю границу нормы.

Дети

Фармакокинетика у пациентов младше 18 лет изучалась в рамках открытого клинического исследования, фазы I, с целью определения дозы и изучения безопасности иксабепилона у 19 детей с распространенными или рефрактерными солидными опухолями и у двух

педиатрических пациентов с острыми лейкозами. В данном исследовании иксабепилон назначался в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа в течение 1–5 дней 21-дневного цикла в одной из 5 доз от 3 до 10 мг/м². Возраст 12 из 21 пациента составил 2–12 лет, а девяти из 21 пациента – от 13 до 18 лет. Максимальная переносимая доза составила 8 мг/м² при внутривенном введении ежедневно в течение 5 последовательных дней в начале каждого 21-дневного цикла. Фармакокинетика иксабепилона была охарактеризована с помощью популяционного фармакокинетического анализа данных, полученных у 16 пациентов со средним возрастом 12 лет (2–18 лет).

Фармакокинетические параметры иксабепилона, собранные у этой группы педиатрических больных, сравнивали с соответствующими данными 130 взрослых пациентов, участвующих в клиническом исследовании иксабепилона, назначаемой в аналогичном режиме дозирования. Медиана клиренса иксабепилона, нормализованного по площади поверхности тела, у детей и подростков (17 л/ч/м²) не отличался от медианы клиренса у взрослых пациентов (20 л/ч/м²).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

Вспомогательные вещества отсутствуют.

Растворитель

Макрогола глицерилрицинолеат

Этанол

6.2. Несовместимость

Растворы препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ не совместимы с инфузионными системами, содержащими ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат].

Препарат Иксабепилон-АМЕДАРТ не должен смешиваться с другими лекарственными препаратами и растворами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

После восстановления

Восстановленный раствор стабилен в течении 1 часа при комнатной температуре и комнатном освещении во флаконе. Хранение восстановленного раствора в шприце

запрещено. По окончании этого срока неиспользованный восстановленный раствор препарата подлежит утилизации.

После разбавления

Готовый конечный инфузионный раствор необходимо использовать в течении 6 ч при хранении при комнатной температуре и освещении. По окончании этого срока неиспользованный раствор для инфузии подлежит утилизации.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2–8 °С.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 или 45 мг лиофилизата во флакон из бесцветного стекла вместимостью 10 или 50 мл соответственно (Тип I), укупоренный резиновой пробкой из хлорбутилкаучука и обжатым алюминиевым колпачком с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

По 8,0 или 23,5 мл растворителя во флакон из бесцветного стекла вместимостью 10 или 30 мл соответственно (Тип I), укупоренный резиновой пробкой из хлорбутилкаучука и обжатым алюминиевым колпачком с пластмассовой предохранительной крышкой или без нее.

1 флакон с лиофилизатом и 1 флакон с растворителем вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности при работе с препаратом

Иксабепилон-АМЕДАРТ представляет собой противоопухолевый препарат, что требует строгого соблюдения осторожности при приготовлении и введении раствора.

Указанные действия должны проводиться специально обученным персоналом с использованием защитных перчаток в специально отведенном для этих целей помещении в асептических условиях.

Перед применением содержимое флакона с лиофилизатом после восстановления прилагаемым растворителем, осматривают при ярком освещении: пригодный для использования препарат должен соответствовать описанию – прозрачный или слегка опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора) для приготовления раствора для инфузий

Растворение препарата:

Флаконы с лиофилизатом и растворителем вынимают из холодильника и выдерживают при комнатной температуре (20 – 25°C) около 30 мин. Вначале во флаконе с растворителем может наблюдаться выпадение осадка, который растворяется при достижении комнатной температуры.

В асептических условиях с помощью шприца соответствующего размера медленно вводят растворитель во флакон с лиофилизатом.

Содержимое флакона с дозировкой 15 мг восстанавливают с помощью 8 мл растворителя, содержимое флакона с дозировкой 45 мг восстанавливают с помощью 23,5 мл растворителя. Осторожно взбалтывают флакон до полного растворения содержимого флакона. После растворения концентрация иксабепилона в растворе составляет 2 мг/мл.

Приготовление раствора для инфузий:

Перед введением пациенту восстановленный раствор должен быть разведен соответствующим инфузионным раствором. Для этой цели разрешено использовать следующие инфузионные растворы, которые должны иметь **pH от 6,0 до 9,0**:

- Раствор Рингера лактата
- Раствор Рингера ацетата
- 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций (При использовании 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций его pH следует довести до pH 6,0 – 9,0, добавив раствора натрия гидрокарбоната для инъекций из расчета 2 мл 8,4 % раствора или 4 мл 4,2 % раствора натрия гидрокарбоната на 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, и только затем добавить раствор иксабепилона).

При приготовлении раствора для инфузий следует применять емкости, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат].

Итоговая концентрация раствора для инфузий препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ должна составлять от 0,2 мг/мл до 0,6 мг/мл.

Для расчета итоговой концентрации раствора для инфузий используйте следующие формулы:

- $\text{Общий объем инфузии} = \text{мл восстановленного раствора препарата} + \text{мл инфузионного раствора}$
- $\text{Итоговая концентрация раствора для инфузий} = \text{доза иксабепилона (мг)} / \text{общий объем инфузии (мл)}$

Необходимое количество восстановленного раствора с концентрацией 2 мг/мл извлекают из флакона с помощью шприца, переносят во флакон с соответствующим количеством инфузионного раствора и тщательно перемешивают, вращая емкость. Для введения следует использовать инфузионные системы, не содержащие ДЭГФ [ди-(2-этилгексил) фталат], с фильтром, имеющим диаметр пор от 0,2 до 1,2 микрон.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24., этаж 2, ком. 11.1

Тел.: + 7 (495)-741-46-65

Факс: + 7 (495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24., этаж 2, ком. 11.1

Тел.: + 7 (495)-741-46-65

Факс: + 7 (495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иксабепилон-АМЕДАРТ доступна на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.12.2024 № 28738
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.